



B25

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 25 295 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 101 25 295.1
㉔ Anmeldetag: 15. 5. 2001
㉕ Offenlegungstag: 21. 11. 2002

㉑ Int. Cl.⁷:
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
C 07 D 403/12
C 07 D 403/14
A 61 K 31/47

DE 101 25 295 A 1

㉑ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉒ Erfinder:
Huth, Andreas, Dr., 12437 Berlin, DE; Krüger,
Martin, Dr., 13465 Berlin, DE; Thierauch, Karl-Heinz,
Dr., 14169 Berlin, DE; Ernst, Alexander, Dr., 10777
Berlin, DE; Menrad, Andreas, Dr., 12049 Berlin, DE;
Haberey, Martin, Dr., 12169 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉔ Cyanoanthranylamid-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel (II)

㉕ Es werden substituierte Cyanoanthranylamid-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als bzw. bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls verwendbar als VEGFR-3 Inhibitoren bei der Lymphangiogenese.

DE 101 25 295 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Cyanoanthranilamid-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden.

5 [0002] Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser

10 Erkrankungen führen.
[0003] Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

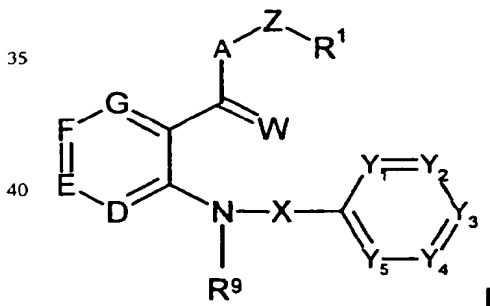
[0004] Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

[0005] Aus der WO 00/27819 sind Anthranilsäureamide bekannt, die als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

[0006] Die bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit geht in der Regel einher mit einem inhibitorischen Potential gegenüber metabolisierenden Enzymen der Leber (Cytochrom P450 Isoenzyme). Dies birgt die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen und dadurch bedingt eine schlechtere Verträglichkeit des Medikaments.

30 [0007] Es besteht daher ein Wunsch nach einerseits wirksameren und andererseits toxikologisch unbedenklicheren Verbindungen, die darüberhinaus auch noch besser verträglich sein sollten.

[0008] Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

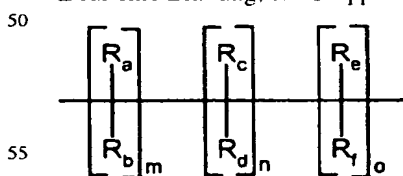


in der

A für die Gruppe -N(R⁷)- steht,

W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe -N(R⁸)- steht,

Z für eine Bindung, die Gruppe -N(R¹⁰)- oder =N-, für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder für die Gruppe



steht,

m, n und o für 0-3 stehen,

60 Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C₁₋₄-Alkyl oder die Gruppe -N(R¹¹)- stehen und/oder Ra und/oder Rb mit Rc und/oder Rd oder Rc mit Re und/oder Rf eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste Ra-Rf eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹ oder zu R⁷ schließen können,

X für C₁₋₆-Alkyl steht,

65 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aryloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aryloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht.

Y₁ bis Y₅ jeweils für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -CY⁶ steht,
 Y⁶ für Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder Hydroxy steht, wobei im Ring mindestens ein Stickstoff-Atom enthalten ist und am Ring mindestens ein Cyano-Rest enthalten ist,
 D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,
 E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,
 F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht,

wobei

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,

R⁷ für Wasserstoff C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,

R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,

R¹⁴ für die Gruppe C₁₋₁₅-Alkyl-R¹⁵, in der der Alkylrest ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, oder für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_n(CH₂)_v-R¹⁵ steht,

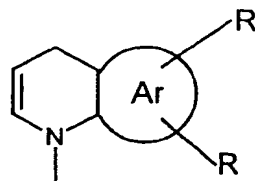
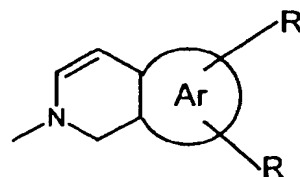
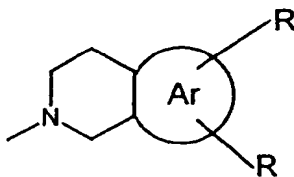
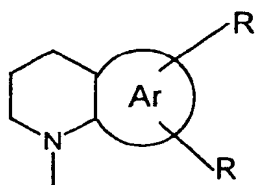
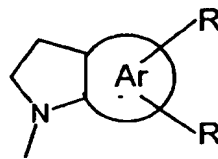
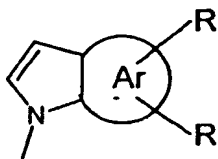
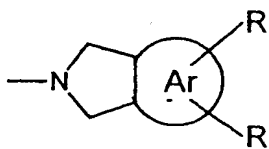
R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Alkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,

R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und

u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, die oben aufgeführten Nachteile überwinden.

[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen. Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

[0010] Falls R⁷ eine Brücke zu R¹ bildet, entstehen Heterocyclen, an die R¹ ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:

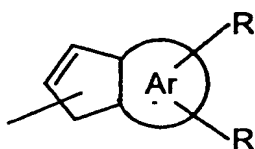
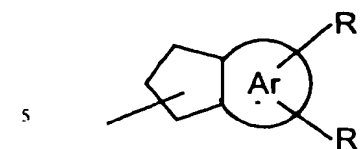


[0011] Stellen R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

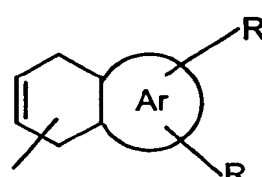
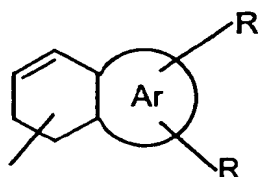
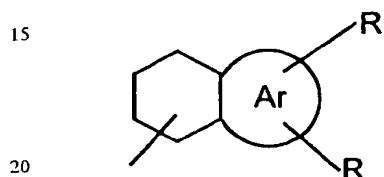
[0012] Bilden R_a und/oder R_b mit R_c und/oder R_d oder R_c und/oder R_d mit R_e und/oder R_f eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

[0013] Bilden R_a-R_f eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

[0014] Bilden bis zu zwei der Reste R_a-R_f eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R¹ aus, so ist Z zusammen mit R¹ ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl. Beispielsweise seien genannt:

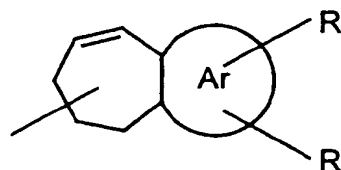
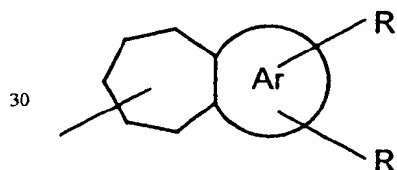


10



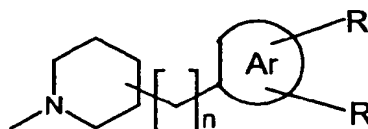
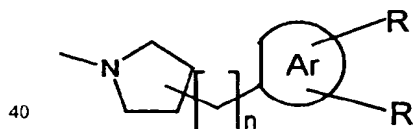
20

25

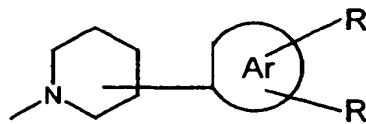
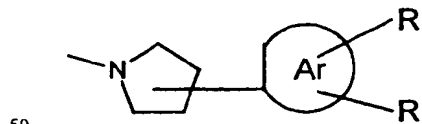


[0015] Schließt einer der Reste R_a – R_f zu R^7 eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann. Beispielsweise seien genannt:

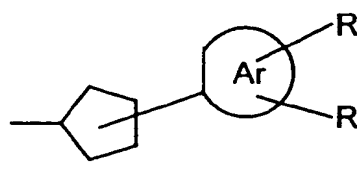
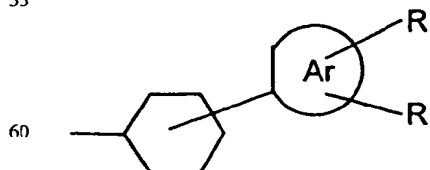
35



45



55



[0016] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

65

[0017] Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek. Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

[0018] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

[0019] Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

[0020] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

[0021] Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

[0022] Der Arylrest hat jeweils 6-12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

[0023] Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

[0024] Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl.

[0025] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexdiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxymethyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

[0026] Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u. a. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

[0027] Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A für die Gruppe -N(R⁷)-steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für eine Bindung oder für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,

X für C₁₋₆-Alkyl steht, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, Y₁ bis Y₅ jeweils für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -CY⁶ stehen,

Y⁶ für Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder Hydroxy steht, wobei im Ring mindestens ein Stickstoffatom enthalten ist und am Ring mindestens ein Cyano-Rest enthalten ist,

D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,

E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,

F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,

G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,

R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,

R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,

R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,

R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und

u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

[0028] Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für die Gruppe -N(R⁷)- steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für eine Bindung oder für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,

X für C₁₋₆-Alkyl steht,

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

Y₁ bis Y₅ gemeinsam einen Pyridyl-Ring bilden, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist und der zusätzlich mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, C₁₋₆-Carboxyalkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,

E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,

- F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen
 substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
 5 R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann.
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,
 10 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten
 kann, und
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 [0029] Ganz besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
 A für die Gruppe -N(R⁷)- steht,
 15 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl
 20 steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gege-
 benenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl,
 Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol,
 Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin steht,
 25 Y₁ bis Y₅ gemeinsam einen Pyridyl-Ring bilden, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist,
 D für die Gruppe C-R³ steht,
 E für die Gruppe C-R⁴ steht,
 F für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei
 30 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,
 R⁷ für Wasserstoff steht,
 R⁹ für Wasserstoff steht,
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 35 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen und
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 [0030] Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitori-
 schen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres
 40 Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persi-
 stente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.
 [0031] Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen
 sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persi-
 stente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.
 45 [0032] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als In-
 hibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
 [0033] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren
 Verwendung.
 [0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Be-
 50 handlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns
 disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkran-
 kungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabeti-
 sche Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen
 55 und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arthe-
 riosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbe-
 handlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Ge-
 fäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und
 bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.
 [0035] Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen
 60 eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbil-
 dung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Ner-
 venverbindungen erleichtert.
 [0036] Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden.
 Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.
 65 [0037] Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen Metastasierung (Karpanen, T. et al.,
 Cancere Res. 2001 Mar 1, 61 (5): 1786-90, Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).
 [0038] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende Wirkung als VEGFR Kinase 3-In-
 hibitoren und eignen sich daher auch als wirksame Inhibitoren der Lymphangiogenese.

[0039] Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

[0040] Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0041] Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndromie, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

[0042] Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

[0043] Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

[0044] Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

[0045] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

[0046] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

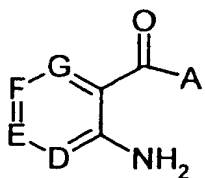
[0047] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

[0048] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg, vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

[0049] Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0050] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

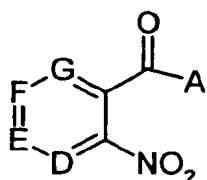
a) in einer Verbindung der allgemeinen Formel II



II

worin D bis 6 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und A für die Gruppe OR^{13} steht, wobei R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Acyl steht, zuerst die Amin-Gruppe alkyliert und dann COA in ein Amid überführt; oder die NH_2 -Gruppe in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt sowie gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet und ein Halogen in Cyanid überführt oder ein N-Oxid in ein Nitril überführt, oder

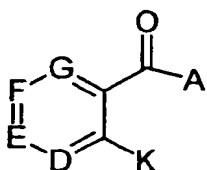
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



III

worin D bis 6 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und A für Halogen oder die Gruppe OR^{13} steht, wobei für R^{13} Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Acyl steht, COA in ein Amid überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert und gegebenenfalls einen Heterocyclus in ein N-Oxid überführt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

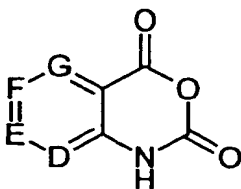


IV

worin D bis 6 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und K für Hydroxy oder Halogen steht, und A für Halogen oder für die Gruppe OR^{13} steht, wobei R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Acyl stehen kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder, wenn K für Hydroxy steht, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt

oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel V zuerst alkyliert und dann das Anhydrid in das Amid überführt.



V

[0051] Die Reihenfolge der Verfahrensschritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

[0052] Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

[0053] Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von $0^{\circ}C$ bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

[0054] Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

[0055] Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodümid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201) oder BTU, bei Temperaturen zwischen $0^{\circ}C$ und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei $80-100^{\circ}C$ bevorzugt.

[0056] Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

[0057] Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc. Chim. Belg. 87, 229, 1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne

Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

[0058] Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z. B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

[0059] Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann man das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z. B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

[0060] Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen. Ein N-Oxid übersteht diese Reaktionsbedingungen.

[0061] Eine Alkylierung kann man auch dadurch erreichen, daß man nach der Mitsunobu Variante mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester umsetzt. Eine Alkylierung der Aminogruppe kann aber auch durch Alkylierungsmittel wie Halogenide, Tosylate, Mesylate oder Triflate erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise polare Lösungsmittel wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin, DABCO Pyridin oder Kaliumcarbonat kann vorteilhaft sein.

[0062] Da bei einer freien Aminogruppe die Gefahr einer Doppelalkylierung besteht, kann vorteilhaft Isatosäureanhydrid eingesetzt werden. Mit Basen wie Natriumhydrid aber auch Cäsiumcarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 60°C, läßt es sich in das Anion überführen, das dann mit dem Alkylierungsmittel weiter umgesetzt wird.

[0063] Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen -100°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei -78°C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.

[0064] Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringheteraryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel Phosphorochlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

[0065] Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates, die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromaten stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Xylol oder in polaren Lösungsmitteln wie N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60-170°C. Es ist aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Bei nicht aktivierten Halogenen oder Triflaten ist nach J.org.Chem. 2000, 1158 eine Palladium-katalysierte Einführung des Aminteils möglich. Als Base dient vorzugsweise Natrium-t-butylat, als Hilfsligand ein Biphenylphosphin.

[0066] Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

[0067] Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z. B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkoehung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer(I)oxid bewerkstelligt werden.

[0068] Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59-62 durch Diazotierung i. G. von HfXPyridin und anschließende Verkoehung gegebenenfalls i. G. einer Fluoridionenquelle wie z. B. Tetrabutylammoniumfluorid.

[0069] Die Abspaltung der t-Butoxycarbonylgruppe erfolgt bekanntermassen dadurch, daß man in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethanol mit einer Säure wie z. B. 1 N-Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Es ist auch möglich, die t-BOC-Gruppe mit starken Säuren wie Trifluoressigsäure bei Temperaturen zwischen -20°C bis zum Siedepunkt, vorzugsweise bei Raumtemperatur abzuspalten. Ein Lösungsmittel wie Methylenchlorid ist nicht unbedingt erforderlich, kann aber vorteilhaft sein.

[0070] Die Acylierung einesamins erfolgt in bekannter Weise entweder nach den unter Amidbildung beschriebenen Verfahren oder durch Umsetzung mit aktivierten Säurederivaten wie beispielsweise Säurechlorid oder Säureanhydrid in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls in Gegenwart von Basen wie Triethylamin. Ein Zusatz von katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin kann vorteilhaft sein.

[0071] Die Einführung einer Nitrilgruppe erfolgt nach literaturbekannten Methoden. So kann durch schwermetal-katalysierte Reaktion Fluchtgruppen wie Halogene, Tosylate, Mesylate oder Triflate gegen Nitril ersetzt werden. Als Katalysator eignen sich Palladium(0) oder Palladium(II) Katalysatoren. Als Cyanidquelle dient beispielsweise Zink(II)cyanid. Als Lösungsmittel dienen beispielsweise Dimethylacetamid oder Dimethylformamid. Ein Zusatz von Zinkpulver und Bis(diphenylphosphino)ferrocen sind für die Reaktion vorteilhaft. Auch Kupfer(I)-cyanid kann eingesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformanid.

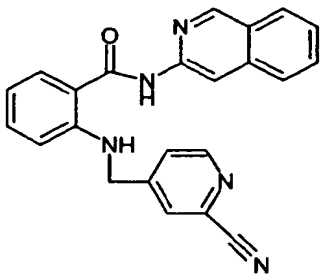
[0072] Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

[0073] Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

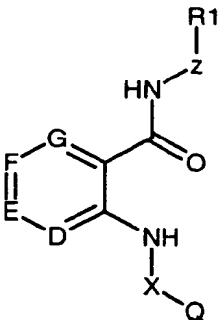
[0074] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-(2-cyanopyridylmethyl)aminobenzoessäureamid



[0075] 920 mg (2.5 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-pyridylmethyl)aminobenzoessäureamid-N-oxid werden in einem Glasdruckgefäß nacheinander mit 20 ml Dimethylformamid nacheinander mit 760 mg (7,5 mMol) Triethylamin und 1,24 g (12,5 mMol) Trimethylsilylcyanid versetzt und dann für 10 Stunden auf 110°C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf ca. 200 ml verdünnt und dreimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird zunächst über Kieselgel mit Essigester : Hexan = 1 : 1 und anschliessend nochmals über Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol = 100 : 2 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 132 mg (14% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-2-cyanopyridylmethyl)aminobenzoessäureamid als Harz. In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



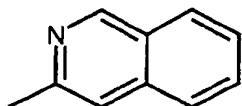
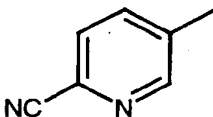
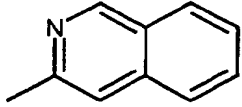
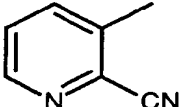
D steht für die Gruppe C-R³

E steht für die Gruppe C-R⁴

F steht für die Gruppe C-R⁵

G steht für die Gruppe C-R⁶

und R³, R⁴, R⁵ und R⁶ stehen jeweils für Wasserstoff

Beispiel Nr.	-Z-R ¹	Q	X	Smp. [°C]
2			-CH ₂ -	173,8
3			-CH ₂ -	233,4 (Zers.)

[0076] Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

[0077] Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3 mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1 mCi/100 µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10 mg/ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10 mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid.

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1-Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0078] In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10 µl Vol ATP Stammlösung A + 25 µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30 µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21 ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25 µg Enzymstammlösung (KDR- oder FLT-1-Kinase) werden bei 4°C in 1,25 ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10 µl Stop-Lösung (250 mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1 M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

[0079] Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

[0080] Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR) [mM]
1	1 · 10 ⁻⁸
2	5 · 10 ⁻⁸
3	5 · 10 ⁻⁸

Anwendungsbeispiel 2

Cytochrom P450-Inhibition

[0081] Die Cytochrom P450-Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/Insektenzellen-exprimierten, humanen Cytochrom P450 Iso-

enzymen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) durchgeführt.

[0082] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

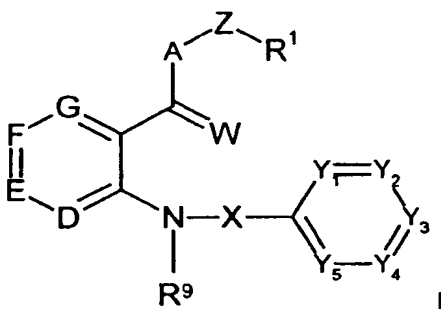
Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme (IC₅₀, µM)

Cytochrom P450 Isoenzym	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Beispiel 2.54 der WO 00/27819	5,2	0,2	0,05	> 30	3,6
Beispiel 1	> 30	1,2	1,8	> 30	> 30

[0083] Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

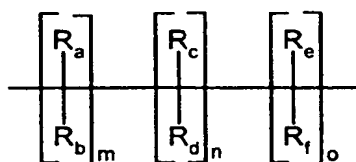


in der

A für die Gruppe -N(R⁷)-steht,

W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe -N(R⁸)- steht,

Z für eine Bindung, die Gruppe -N(R¹⁰)- oder =N-, für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder für die Gruppe



steht,

m, n und o für 0-3 stehen,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C₁₋₄-Alkyl oder die Gruppe -N(R¹¹)- stehen und/oder R_a und/oder R_b mit R_c und/oder R_d oder R_c mit R_e und/oder R_f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹ oder zu R⁷ schließen können,

X für C₁₋₆-Alkyl steht,

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe -OR¹⁴ oder -R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

Y₁ bis Y₅ jeweils für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -CY⁶ steht,

Y⁶ für Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder Hydroxy steht, wobei im Ring mindestens ein Stickstoff-Atom enthalten ist und am Ring mindestens ein Cyano-Rest enthalten ist,

D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,

E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,

F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,

G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

- R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 R¹⁴ für die Gruppe C₁₋₁₅-Alkyl-R¹⁵, in der der Alkylrest ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, oder für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht, 5
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
 A für die Gruppe -N(R⁷)- steht, 10
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung oder für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, 15
 Y₁ bis Y₅ jeweils für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -CY⁶ stehen,
 Y⁶ Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder Hydroxy steht, wobei im Ring mindestens ein Stickstoff-Atom enthalten ist und am Ring mindestens ein Cyano-Rest enthalten ist,
 D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,
 E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht, 20
 F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
 R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet, 25
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht, 30
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
 A für die Gruppe -N(R⁷)- steht, 35
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung oder für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, 40
 Y₁ bis Y₅ gemeinsam einen Pyridyl-Ring bilden, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist und der zusätzlich mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, C₁₋₆-Carboxyalkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,
 D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,
 E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,
 F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht, 45
 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
 R⁷ für Wasserstoff C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht, 50
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und 55
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
 A für die Gruppe -N(R⁷)- steht, 60
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung oder für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, 65
 Y₁ bis Y₅ gemeinsam einen Pyridyl-Ring bilden, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist und der zusätzlich mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, C₁₋₆-Carboxyalkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,
 D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R³ steht,
 E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁴ steht,
 F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
 R⁷ für Wasserstoff C₁₋₆-Alkyl steht oder mit R_a-R_f von Z oder zu R¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht, 60
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_u(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl stehen oder einen Ring bildender ein weiteres Heteroatom enthalten kann, und 65
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
 A für die Gruppe -N(R⁷)- steht,

- W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe OR¹⁴ oder R¹⁴ substituiertes Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin steht,
 Y₁ bis Y₅ gemeinsam einen Pyridyl-Ring bilden, der mit einer Cyanogruppe substituiert ist,
 D für die Gruppe C-R³ steht,
 E für die Gruppe C-R⁴ steht,
 F für die Gruppe C-R⁵ steht,
 G für die Gruppe C-R⁶ steht, wobei
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,
 R⁷ für Wasserstoff steht,
 R⁹ für Wasserstoff steht,
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen,
 R¹⁴ für die Gruppe (CH₂-CH₂-O)_n(CH₂)_v-R¹⁵ steht,
 R¹⁵ für Aryl, Hetaryl, C₁₋₆-Alkyl, Aralkyl, -CH₂CN oder für die Gruppe NR¹⁶R¹⁷ steht,
 R¹⁶ und R¹⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen und
 u und v für 0-5 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.
 6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Verwendung bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.
 7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 5 und 6, mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
 8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.
 10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.
 11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als VEGFR Kinase 3-Inhibitor der Lymphangiogenese.